

Małgorzata Kazberuk¹, Ada Kondrat¹, Michał Nienaltowski¹, Piotr Czupryna²,
Sławomir Pancewicz², Joanna Zajkowska², Anna Moniuszko-Malinowska²

ASSESSMENT OF THE ACCURACY OF INITIAL DIAGNOSES AND THE FREQUENCY OF CLINICAL FORMS OF LYME DISEASE AMONG HOSPITALIZED PATIENTS: A SINGLE-CENTER STUDY

OCENA POPRAWNOŚCI WSTĘPNYCH ROZPOZNAŃ I CZĘSTOŚCI FORM KLINICZNYCH BORELIOZY WŚRÓD PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH – BADANIE JEDNOŚRODKOWE

¹Student Scientific Society at the Department of Infectious Diseases and Neuroinfection,
Medical University of Białystok, Poland
Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Department of Infectious Diseases and Neuroinfection, Medical University of Białystok, Poland
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ABSTRACT

BACKGROUND. Lyme borreliosis (LB) is one of the most commonly diagnosed tick-borne diseases globally, caused by *Borrelia* spirochetes. Despite advances in laboratory diagnostics, both overdiagnosis and underdiagnosis of LB remain significant issues. Nonspecific symptoms such as chronic fatigue or musculoskeletal complaints are often misattributed to LB, creating controversy and delaying appropriate diagnosis and treatment.

OBJECTIVE. To analyze clinical data and diagnostic results of patients referred to the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University of Białystok, with suspected LB, and to assess the frequency of its clinical forms.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective analysis was conducted on medical records of patients hospitalized with suspected early or late LB at the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University of Białystok, from January 2018 to June 2023. Diagnostics included ELISA and Western blot tests for IgM and IgG antibodies against *Borrelia*. Initial diagnoses were based on tick exposure and clinical presentation.

RESULTS. Records of 819 hospitalized patients were analyzed: 497 (60.7%) men and 322 (39.3%) women, mean age 55.7 ± 14.8 years. LB was diagnosed in 426 (52%) patients, including 24 (5.6%) with neuroborreliosis and 7 (1.7%) with erythema migrans. In 395 cases, symptoms and results did not clearly confirm LB, yet antibiotics were used to assess response. In 393 patients (48%), LB was excluded; the most common alternative diagnoses were osteoarthritis (31.3%) and other musculoskeletal disorders (25.1%).

CONCLUSIONS. Overdiagnosis of LB may result in unwarranted antibiotic use, while delayed treatment can lead to late stage disease. A key issue is the lack of differential diagnostics, delaying proper management of serious conditions like MS, rheumatoid arthritis, or cancer. Notably, many patients received empirical antibiotics despite not meeting clinical-serological criteria, distorting disease incidence. The current LB reporting system also requires revision, as it promotes overdiagnosis.

Keywords: *Lyme disease, overdiagnosis, epidemiology*

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE. Borelioza jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób przenoszonych przez kleszcze na świecie. Pomimo znaczących postępów rozwoju metod diagnostyki laboratoryjnej, problem klinicznej

nadrozpoznawalności, a z drugiej strony niedorozpoznawalności boreliozy wciąż narasta. Niecharakterystyczne objawy, jak przewlekłe zmęczenie czy dolegliwości mięśniowo-stawowe przypisywane boreliozie są źródłem wielu kontrowersji i często opóźniają właściwą diagnostykę i leczenie choroby zasadniczej.

CEL. Analiza danych klinicznych i badań pacjentów kierowanych do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z podejrzeniem boreliozy z Lyme i ocena częstości form klinicznych.

MATERIAŁ I METODY. Retrospektywnej analizie poddano dokumentację pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia boreliozy wczesnej lub późnej w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w okresie styczeń 2018 r. – czerwiec 2023 r. Diagnostykę oparto na testach ELISA i Western blot w kierunku przeciwciał IgM i IgG przeciwko krętkom *Borrelia*, a wstępne rozpoznanie uwzględniało wywiad narażenia na kleszcze oraz obraz kliniczny.

WYNIKI. Przeanalizowano dokumentację 819 hospitalizowanych pacjentów, w tym 497 (60,7%) mężczyzn i 322 (39,3%) kobiet. Średnia wieku badanej populacji wyniosła $55,7 \pm 14,8$ lat. Boreliozę rozpoznano u 426 (52%) osób, w tym u 24 osób (5,6%) rozpoznano neuroboreliozę, a u 7 (1,7%) rozpoznano rumień wędrujący. U 395 pacjentów objawy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych nie pozwoliły jednoznacznie wykluczyć boreliozy, co przy braku alternatywnej diagnozy było przyczyną zastosowania antybiotykoterapii, celem oceny poprawy klinicznej. U 48% pacjentów ($n=393$) wykluczono boreliozę. Wśród pacjentów bez zdiagnozowanej boreliozy najczęstszymi schorzeniami naśladującymi objawy boreliozy była choroba zwyrodnieniowa stawów (31,3%) i schorzenia układu mięśniowo-kostnego (25,1%).

WNIOSKI. Nadrozpoznawalność boreliozy może skutkować narażeniem pacjentów na bezzasadne stosowanie antybiotykoterapii. Niezwykle istotnym problemem jest zaniechanie diagnostyki różnicowej, które może prowadzić do opóźnionego leczenia chorób takich jak SM, RZS, choroby nowotworowe. Szczególnej uwagi wymaga duża grupa pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów kliniczno-serologicznych, u których mimo to zastosowano antybiotykoterapię empiryczną – grupa ta może istotnie zaburzać ogólną ocenę zapadalności. Zweryfikować należy formę raportowania rozpoznań boreliozy, co wpływa na nadrozpoznawalność.

Słowa kluczowe: borelioza, choroba z Lyme, nadrozpoznawalność, epidemiologia

INTRODUCTION

Lyme borreliosis, also known as Lyme disease, is one of the most common tick-borne infectious diseases worldwide. It was first identified in the 1970s in Lyme, Connecticut, where it was initially mistakenly thought to be juvenile rheumatoid arthritis. It was not until later studies showed a link between the disease and ticks of the species *Ixodes scapularis*, which carry the bacteria *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease. In Europe and the United States, Lyme disease is now considered the most common tick-borne disease, although the pathogens responsible for its development can vary from region to region. In the US, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto is the main infectious agent, while other species such as *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* are also found in Europe (1,2).

The disease develops in several stages: the initial localised stage, the early disseminated stage, and the late disseminated stage. The characteristic erythema migrans most often appears in the first stage, but a lack of treatment can lead to more serious complications such as arthritis, neuroborreliosis and heart disorders. The symptoms can vary depending on the stage of the disease and the body's individual response to the infection. Lyme borreliosis is closely

WSTĘP

Borelioza, znana również jako choroba z Lyme, jest jedną z najczęściej występujących chorób zakaźnych przenoszonych przez kleszcze na całym świecie. W latach 70. XX-ego wieku została po raz pierwszy zidentyfikowana w Lyme, w stanie Connecticut, gdzie początkowo mylnie uznano ją za młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów. Dopiero późniejsze badania wykazały związek między chorobą a kleszczami z gatunku *Ixodes scapularis*, które przenoszą bakterie *Borrelia burgdorferi*, będące czynnikiem wywołującym boreliozę. W Europie i Stanach Zjednoczonych borelioza jest obecnie uznawana za najpowszechniejszą chorobę przenoszoną przez kleszcze, choć patogeny odpowiedzialne za jej rozwój mogą się różnić w zależności od regionu. W USA głównym czynnikiem zakaźnym jest *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, natomiast w Europie występują również inne gatunki, takie jak *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* (1,2).

Rozwój choroby przebiega w kilku etapach: początkowe stadium zlokalizowane, wczesne rozsiane i późne rozsiane. W pierwszej fazie najczęściej pojawia się charakterystyczny rumień wędrujący, jednak brak leczenia może prowadzić do poważniejszych powikłań, takich jak zapalenie stawów, problemy neurologiczne (neuroborelioza) oraz zaburzenia pracy serca. Objawy mogą

related to the life cycle of ticks, so the number of cases increases when they enter a period of greater activity. This mainly occurs in spring and autumn. Early diagnosis and adequate treatment with antibiotics provide a very good prognosis. However, if therapy is neglected, Lyme disease can lead to intractable symptoms primarily affecting the central nervous system, joints, and heart, which can significantly reduce patients' quality of life (4, 5).

Epidemiology. Lyme disease is the most commonly diagnosed tick-borne disease in both the US and Europe. It is estimated that 476,000 cases are diagnosed and treated in the United States each year, while the number exceeds 200,000 in Western Europe. In the United States, Lyme disease is most prevalent in the north-eastern, mid-Atlantic and upper midwestern regions. The main pathogen in these areas is *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. In Europe, however, the highest incidence is found in Scandinavia, the Baltic states and Central Europe, where *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* are the most prevalent bacteria, transmitted by *Ixodes ricinus* and *Ixodes persulcatus* ticks (2).

The symptoms of Lyme disease can vary widely depending on the region and species of *Borrelia* spirochete that caused the infection. In the United States, the disease typically presents as arthritis. By contrast, cases of erythema migrans and neuroborreliosis, which is more often associated with *B. garinii* infection, are more typical in Europe. There are also differences in the incidence of the various clinical forms of the disease depending on geographic location. The average incidence rate of Lyme disease in Western Europe is 22.05 cases per 100,000 people per year. This varies from country to country: for example, between 2009 and 2017 it was 53 per 100,000 people in France, 0.124 in northern Italy (2000-2015), 12.1 in the UK, and 99.9 in Lithuania. Incidence is particularly high in Scandinavian countries such as Sweden, Norway and Finland, especially in the south where the climate is milder and conducive to tick development. The disease is gradually expanding into the northern regions of these countries as well (4).

Before the onset of the pandemic, Poland was experiencing over 20,000 new cases of Lyme disease annually. In 2018 and 2019, there were 20,150 and 20,614 cases, respectively (7). During the pandemic, however, the number of diagnosed cases decreased significantly. In 2021, there were 12,500 cases, with 411 patients (3.3%) being hospitalized. The highest incidence rates were in provinces such as Małopolska (62 cases per 100,000 residents) and Podlaskie (61.4 cases per 100,000 residents), while the lowest rates were in Łódź Province (12.4 cases

się różnić w zależności od stadium choroby i indywidualnej reakcji organizmu na zakażenie (3). Borelioza z Lyme ma ścisły związek z cyklem życiowym kleszczy, dlatego liczba zachorowań wzrasta, gdy te wchodzi w okres większej aktywności. Ma to miejsce głównie wiosną i jesienią. Odpowiednio wczesna diagnoza oraz podjęcie leczenia antybiotykami daje bardzo dobre rokowania. W przypadku zaniedbania terapii, borelioza może prowadzić do uciążliwych objawów, obejmujących przede wszystkim ośrodkowy układ nerwowy, stawy oraz serce, co znacząco obniża jakość życia pacjentów (4,5).

Epidemiologia. Zarówno w USA, jak i w Europie, choroba z Lyme jest najczęściej diagnozowaną chorobą przenoszoną przez kleszcze. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych diagnozowanych i leczonych jest około 476 000 przypadków rocznie, z kolei w Europie Zachodniej liczba ta przekracza 200 000 przypadków rocznie. W Stanach Zjednoczonych borelioza występuje najczęściej w regionach północno-wschodnich, środkowo atlantyckich oraz w górnym Środkowym Zachodzie. Głównym patogenem w tych obszarach jest *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. W Europie z kolei największą częstość zachorowań odnotowuje się w krajach skandynawskich, bałtyckich oraz w środkowej Europie, gdzie najczęściej spotykane są bakterie *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii*, przenoszone przez kleszcze *Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus* (2). Objawy boreliozy mogą się znacznie różnić w zależności od regionu oraz gatunku krętka *Borrelia*, który wywołał zakażenie. W Stanach Zjednoczonych choroba zazwyczaj objawia się zapaleniem stawów, w Europie natomiast, bardziej typowe są przypadki rumienia wędrującego, a także neuroboreliozy, która częściej związana jest z zakażeniem *B. garinii*. Obserwuje się także różnice w częstości poszczególnych postaci klinicznych choroby, zależnie od lokalizacji geograficznej. Średni wskaźnik zapadalności na chorobę z Lyme w Europie Zachodniej wynosi 22,05 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. W poszczególnych krajach ten wskaźnik jest zróżnicowany – na przykład we Francji w latach 2009-2017 wynosił 53 na 100 000 mieszkańców, w północnych Włoszech tylko 0,124 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców (w latach 2000-2015), natomiast w Wielkiej Brytanii było to 12,1/100 000, a na Litwie 99,9 przypadków na 100 000 mieszkańców (6). Szczególnie wysoką zapadalność na boreliozę obserwuje się w krajach skandynawskich, takich jak Szwecja, Norwegia i Finlandia, zwłaszcza w ich południowych regionach, gdzie klimat jest łagodniejszy, co sprzyja rozwojowi kleszczy. Obszar występowania choroby stopniowo rozszerza się również na północne rejony tych krajów (4).

W Polsce, przed pandemią COVID-19 odnotowywano ponad 20 tysięcy nowych przypadków w ciągu roku. W 2018 i 2019 roku było to odpowiednio 20 150

per 100,000 residents). The percentage distribution of the different forms of Lyme disease in Poland is as follows: erythema migrans (91%), osteoarticular Lyme disease (9.3%), neuroborreliosis (1.6%), and other forms (0.3%) (5). In 2022, 17,367 new cases of Lyme disease were registered in Poland. At that time, the incidence rate was 45.9 per 100,000 people (8). In 2023, however, 25,244 cases were registered, with an incidence rate of 66.96 per 100,000 people (4.6% of patients were hospitalized) (9).

Diagnostics. Diagnosing Lyme disease is difficult and poses a challenge for doctors. This is because, in the early stages of the disease, there are non-specific symptoms in addition to erythema migrans. Consequently, diagnosis and treatment are often delayed, and inadequate treatment is a possibility (10). Lyme disease is diagnosed using clinical, immunological and molecular methods. Clinically, Lyme disease must be differentiated from systemic, degenerative and nervous system diseases, as well as inflammatory conditions. Difficulties in diagnosis are often caused by an absence of a tick bite in the patient's medical history. It is therefore important to take a thorough case history, paying particular attention to questions about the occurrence of erythema migrans and travel to endemic areas. During physical examination, symptoms such as erythema migrans, multiple erythema migrans, neurological and cardiac symptoms, and features of arthritis should be noted.

Among laboratory diagnostic techniques, we can distinguish between direct methods, which identify the presence of the spirochete's antigen or DNA, and indirect methods, which detect specific antibodies in serum. From 2023, the Polish Society of Epidemiologists and Infectious Disease Physicians recommends a two-stage diagnostic process. The first stage of serological diagnosis involves an ELISA/CLIA/MMIA test (11). This method detects IgM and IgG antibodies to *Borrelia* spirochetes. IgM antibodies appear first after infection (after about 2–4 weeks) and are directed against the flagellin protein p41 and the OspC protein. IgG antibodies appear later (after 4–6 weeks). Serological results must be interpreted in a clinical context because serological tests can be falsely negative in the early stages of Lyme disease (up to 4–6 weeks after infection) due to a serological window. This is because it takes time for the immune system to produce antibodies in the initial phase of infection and serological test results are often negative at this stage.

The molecular diagnosis of Lyme disease is mainly based on the polymerase chain reaction (PCR) technique. This method allows the direct detection of spirochete nucleic acids in biological material such as joint fluid. The most commonly sought genes are

i 20 614 przypadków boreliozy (7). W trakcie pandemii liczba diagnozowanych przypadków uległa znacznemu zmniejszeniu. W 2021 roku w Polsce odnotowano 12 500 przypadków boreliozy, z czego hospitalizowanych było 411 (3,3%) chorych. Najwyższa zapadalność miała miejsce w województwach: małopolskim (62 przypadki na 100 000 mieszkańców) oraz podlaskim (61,4/100 000), z kolei najniższe wartości były w województwie łódzkim (12,4/100 000). W tym procentowy udział różnych postaci boreliozy w Polsce wygląda następująco: dominującą postacią boreliozy jest rumień wędrujący (91% przypadków), borelioza układu kostno-stawowego 9,3% przypadków, neuroborelioza stanowiąca 1,6% przypadków, a także inne formy odpowiadające 0,3% przypadków (5). W 2022 roku w Polsce zarejestrowano 17 367 nowych zachorowań na boreliozę. Wówczas zapadalność wynosiła 45,9/100 000 osób (8). Z kolei w 2023 odnotowano 25 244 przypadków przy zapadalności 66,96/100 000 osób (hospitalizowanych było 4,6% chorych) (9).

Diagnostyka. Rozpoznanie boreliozy jest trudnym procesem i jednocześnie wyzwaniem diagnostycznym dla lekarzy. Wynika to z faktu, że we wczesnym stadium choroby oprócz rumienia wędrującego występują objawy niespecyficzne. W związku z tym często rozpoznanie i leczenie są opóźnione w czasie, a nawet występuje prawdopodobieństwo niewłaściwego leczenia (10). Diagnostyka choroby z Lyme opiera się na wykorzystaniu metod klinicznych, immunologicznych oraz molekularnych. Klinicznie, borelioza powinna być różnicowana z chorobami układowymi, chorobami zwyrodnieniowymi, chorobami układu nerwowego czy stanami zapalnymi. Trudności w diagnozie przysparza często brak pokłucia przez kleszcza w wywiadzie. Istotne jest dokładne zebranie wywiadu, ze szczególnym uwzględnieniem pytania o wystąpienie rumienia wędrującego oraz wywiad podróży do obszarów endemicznych. W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na objawy takie jak rumień wędrujący, rumienie wędrujące, objawy neurologiczne i kardiologiczne, czy cechy zapalenia stawów.

Wśród laboratoryjnych technik diagnostycznych możemy wyróżnić metody bezpośrednie, które identyfikują obecność antygenu lub DNA krętka oraz metody pośrednie, które wykrywają swoiste przeciwciała w surowicy. Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych od 2023 roku zaleca diagnostykę, która składa się z 2 etapów. Pierwszy etap diagnostyki serologicznej to wykonanie testu ELISA/CLIA/MMIA (11). Ta metoda służy do wykrywania przeciwciał IgM i IgG przeciwko krętkom *Borrelia*. Przy zakażeniu jako pierwsze pojawiają się IgM (po około 2–4 tygodniach), które są skierowane przeciwko białku flageliny p41 oraz przeciwko białku OspC, natomiast IgG później (po 4–6 tygodniach). Ważne jest, aby wyniki serologiczne inter-

those encoding p41 proteins and outer membrane proteins, as well as 16S-RNA and 5S-23S-RNA sequences (12). This method is particularly useful for diagnosing arthritis.

Aim of the study. The study aimed to analyse the clinical data and examinations of patients referred to the clinic with suspected Lyme borreliosis, and to evaluate how frequently its different forms occur.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective analysis was carried out on the hospital records of patients admitted to the Department of Infectious Diseases and Neuroinfection at the Medical University of Białystok between 2018 and 2023 with a suspected diagnosis of early or late Lyme disease. Data on patients' gender, age, and comorbidities were analysed. The initial Lyme disease diagnosis was based on patients reporting being in tick-endemic areas or being bitten by a tick, and/or on clinical symptoms observed during the history-taking and physical examination.

All patients were tested for the presence of IgM and IgG antibodies against *B. burgdorferi*, and positive or questionable results were confirmed by Western blot.

Neuroborreliosis was diagnosed in patients who met the criteria of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). Depending on how many of the diagnostic criteria were met, the diagnosis was classified as either certain or possible. A diagnosis was considered certain if all three EFNS criteria were met. If only the first two criteria were met, the diagnosis was defined as possible. The first criterion was the presence of neurological symptoms suggestive of neuroborreliosis, whether acute or subacute. These included typical clinical manifestations such as cranial nerve palsies (most often of the facial nerve), meningitis, painful radiculitis (radiculopathy), myelitis, peripheral neuropathy and encephalopathy. The second criterion was the presence of inflammatory features in the cerebrospinal fluid, primarily pleocytosis exceeding five cells/ μ l of a lymphocytic nature. Other indicators of inflammation were also analysed, including elevated total protein, an increased IgG index, and the presence of oligoclonal bands. The third criterion for confirming the diagnosis was demonstrating intrathecal synthesis of specific antibodies to *Borrelia burgdorferi*. A positive IgG or IgM synthesis rate in the PMR, calculated from the ratio of antibody concentrations in the PMR and serum with concomitant positive serum serology – confirmed by ELISA and Western blot – was considered diagnostic.

pretować w kontekście klinicznym, ponieważ we wczesnym stadium boreliozy, do 4-6 tygodni od zakażenia, testy serologiczne mogą być fałszywie ujemne z powodu okienka serologicznego. Jest to spowodowane tym, że układ immunologiczny człowieka potrzebuje czasu, aby wytworzyć przeciwciała w początkowej fazie infekcji i na tym etapie wyniki badań serologicznych są często negatywne.

Diagnostyka molekularna boreliozy, oparta jest głównie na technice reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, Polymerase Chain Reaction). Jest to metoda, która pozwala na bezpośrednie wykrycie kwasów nukleinowych krętka w materiale biologicznym, takim jak płyn stawowy. Najczęściej poszukuje się genów kodujących białka p41, białka błony zewnętrznej, a także sekwencji 16S-RNA i 5S-23S-RNA (12). Ta metoda jest wskazana szczególnie przy zapaleniu stawów.

Cel pracy. Celem pracy była analiza danych klinicznych i badań pacjentów kierowanych do kliniki z podejrzeniem boreliozy z Lyme oraz ocena częstości jej form klinicznych.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2018-2023 z powodu podejrzenia boreliozy wczesnej i późnej. Analizowano dane dotyczące płci, wieku i chorób współistniejących pacjentów. Diagnoza wstępna boreliozy opierała się na relacji pacjenta na temat przebywania na obszarach endemicznych kleszczy bądź pokłuciu przez kleszcza i/lub objawach klinicznych w wywiadzie i badaniu przedmiotowym. Wszyscy pacjenci zostali poddani diagnostyce pod kątem obecności przeciwciał IgM i IgG przeciwko *B. burgdorferi*, natomiast otrzymane pozytywne lub wątpliwe wyniki zostały potwierdzone metodą Western blot.

Rozpoznanie neuroboreliozy u pacjentów zakwalifikowanych do badania ustalano na podstawie kryteriów Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS). W zależności od liczby spełnionych warunków diagnostycznych, rozpoznanie klasyfikowano jako pewne lub możliwe. Rozpoznanie uznawano za pewne, jeżeli spełnione były wszystkie trzy kryteria EFNS. W przypadkach, gdy spełnione były jedynie pierwsze dwa kryteria, rozpoznanie określano jako możliwe. Pierwszym kryterium była obecność objawów neurologicznych sugerujących neuroboreliozę, o charakterze ostrym lub podostrym. Uwzględniano typowe manifestacje kliniczne, takie jak porażenie nerwów czaszkowych (najczęściej nerwu twarzowego), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, bolesne zapalenie korzeni nerwowych (radikulopatia), zapalenie rdzenia kręgo-

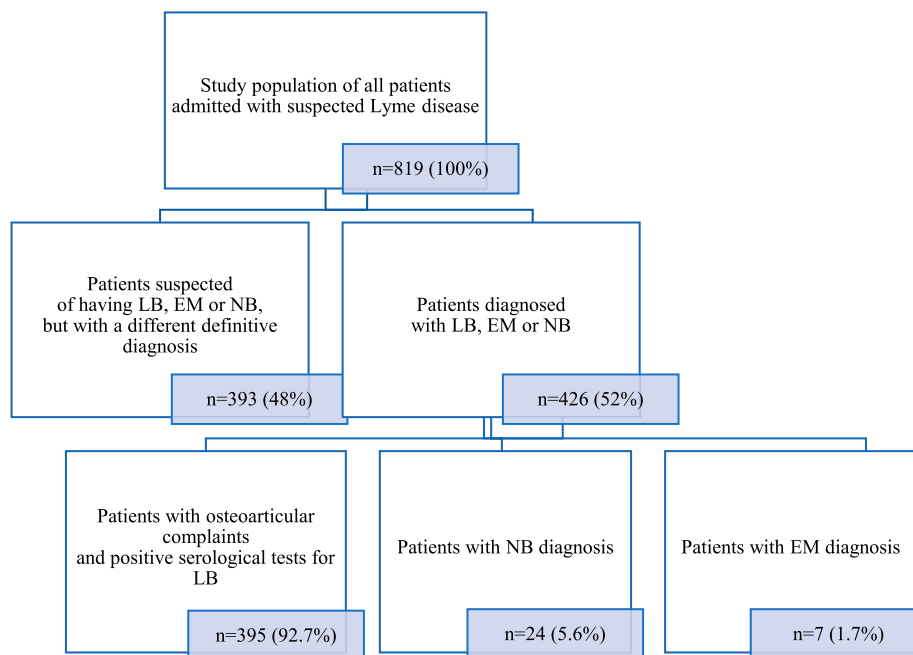


Fig. 1. Size of the study population by subgroup. EM – erythema migrans; LB – Lyme disease; NB – neuroborreliosis
Ryc.1. Liczebność populacji badanej z podziałem na podgrupy. EM – rumień wędrujący; LB – choroba z Lyme; NB – neuroborelioza

RESULTS

The study population consisted of 819 patients; 60.7% of these were men ($n = 497$). The mean age was 55.7 ± 14.8 years: 56.4 ± 16.1 years for women and 55.1 ± 14.1 years for men. The analysed group was divided into subpopulations distinguished by initial and final diagnoses; this division is shown in Figure 1.

Lyme disease was diagnosed in 426 patients (52%), of whom 24 (5.6%) were diagnosed with neuroborreliosis and seven (1.7%) with erythema migrans. In this group, in 395 patients, clinical symptoms and laboratory results did not allow Lyme disease to be excluded unequivocally (in cases involving joint or neurological symptoms that did not fully meet clinical or laboratory criteria). In the absence of an alternative diagnosis, antibiotic therapy (one cycle) was used to assess clinical improvement. In most cases, however, only short-term improvement was observed, which contradicts a diagnosis of Lyme disease. Based on EFNS criteria, 24 cases of neuroborreliosis were confirmed, accounting for 2.9% of the total study population, and seven cases of erythema migrans were identified, accounting for 0.9%.

Lyme disease was clearly excluded in 48% of patients ($n = 393$), with other disease entities being diagnosed. The largest group of diagnoses among patients with excluded Lyme disease was osteoarthritis ($n = 116$, 31.3%; see Figure 2). The mean

wego (myelitis), obwodowa neuropatia oraz encefalopatia. Drugim kryterium była obecność cech zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, przede wszystkim w postaci pleocytozy przekraczającej 5 komórek/ μ l, o charakterze limfocytarnym. Dodatkowo analizowano inne wskaźniki zapalenia, takie jak podwyższone stężenie białka całkowitego, zwiększony indeks IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych. Trzecim, wymagany do potwierdzenia rozpoznania kryterium było wykazanie wewnątrzoponowej syntezy swoistych przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*. Za diagnostyczne uznawano dodatni wskaźnik syntezy IgG lub IgM w PMR, obliczany na podstawie stosunku stężeń przeciwciał w PMR i surowicy, przy jednoczesnym dodatnim wyniku serologii w surowicy – potwierdzonym metodą ELISA i testem Western blot.

WYNIKI

Populacja objęta badaniem składała się z 819 pacjentów, 60,7% stanowili mężczyźni ($n=497$). Średnia wieku wyniosła $55,7 \pm 14,8$ lat, odpowiednio $56,4 \pm 16,1$ dla kobiet i $55,1 \pm 14,1$ dla mężczyzn. Analizowana grupa została podzielona na subpopulacje, wyodrębnione pod względem postawionych diagnoz wstępnych oraz ostatecznych, podział ten przedstawiono na Ryc. 1.

Boreliozę rozpoznano u 426 (52%) osób, w tym u 24 osób (5,6%) rozpoznano neuroboreliozę, a u 7 (1,7%) rozpoznano rumień wędrujący. W tej grupie u 395 pacjentów objawy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych nie pozwoliły jednoznacznie wykluczyć bo-

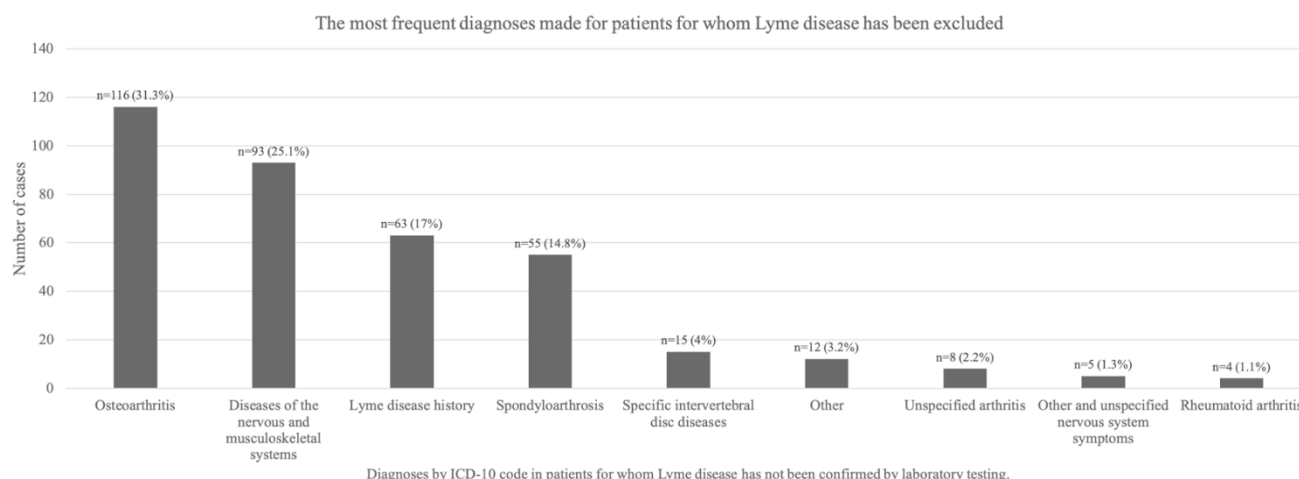


Fig. 2. Most frequent diagnoses of patients with excluded Lyme disease hospitalised in the Department of Infectious Diseases and Neuroinfection

Ryc. 2. Najczęstsze diagnozy pacjentów, u których wykluczono chorobę z Lyme, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

age in this group was 59.4 years (± 16.1), 61.4 years (± 15.5) and 58.2 years (± 14.7) in the female, male and total subpopulations, respectively. Men accounted for 47.4% ($n=55$) of the total subpopulation.

The second most frequently diagnosed condition was musculoskeletal disorders, accounting for 25.1% of final diagnoses in patients with excluded Lyme disease. The mean age in this group was 44.4 years ± 13.8 , with respective means of 43.2 years ± 13 and 45.5 years ± 14.5 for men and women, respectively.

A history of Lyme disease was reported by 71 (8.7%) of the subjects in this group. 71.8% ($n=51$) of these patients were male. The mean age was 55.6 ± 13.4 years for women and 53.7 ± 13 years for men. A spondyloarthritis diagnosis was received by 55 people (14.8%) in the group with excluded Lyme disease. The mean age was 54.3 years ± 12.6 for the whole group, 51.8 years ± 13.4 for the female subpopulation, and 55.4 years ± 12.3 for men. Additionally, 138 patients were diagnosed with both Lyme disease and osteoarthritis, while 50 hospitalized patients had a concurrent diagnosis of Lyme disease and spondyloarthritis, as illustrated in Figure 3.

Between October and January in late 2018/19, more patients were hospitalized at the clinic with symptoms suggestive of Lyme disease than with confirmed cases of the disease. The study took the period of the pandemic into account: no patients with suspected Lyme disease were hospitalized at the clinic between March 2020 and May 2021 due to the prioritization of treatment for patients infected with the SARS-CoV-2 virus.

reliozy (z objawami stawowymi lub neurologicznymi, niespełniającymi w pełni kryteriów klinicznych bądź laboratoryjnych), co przy braku alternatywnej diagnozy było przyczyną zastosowania antybiotykoterapii (1 cykl), celem oceny poprawy klinicznej. W większości przypadków obserwowano tylko krótkotrwałą poprawę, co przeczyło diagnozie boreliozy. Na podstawie kryteriów EFNS potwierdzono 24 przypadki neuroboreliozy stanowiące 2,9% całej populacji badanej, a także stwierdzono 7 przypadków rumienia wędrującego, odpowiadających 0,9% wszystkich badanych.

U 48% pacjentów ($n=393$) jednoznacznie wykluczono boreliozę i rozpoznano inne jednostki chorobowe. Największą grupę rozpoznań wśród chorych z wykluczoną boreliozą stanowiła choroba zwyrodnieniowa stawów ($n=116$, 31,3%) (Ryc. 2.). W tej grupie średnia wieku wyniosła 59,4 roku $\pm 16,1$, odpowiednio 61,4 roku $\pm 15,5$ oraz 58,2 lat $\pm 14,7$ w subpopulacjach kobiet i mężczyzn, mężczyźni stanowili 47,4% ($n=55$).

Drugą pod względem częstości rozpoznawaną jednostką chorobową były schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego, które stanowiły 25,1% ostatecznych diagnoz w grupie pacjentów, u których wykluczono boreliozę. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 44,4 lata $\pm 13,8$, adekwatnie 43,2 ± 13 oraz 45,5 $\pm 14,5$ dla kobiet i mężczyzn.

U 71 (8,7%) badanych w tej grupie rozpoznano przebytą boreliozę. 71,8% ($n=51$) w tej grupie stanowili mężczyźni. Średnia wieku wyniosła 55,6 lat $\pm 13,4$ – odpowiednio 60,5 $\pm 13,6$ dla kobiet i 53,7 ± 13 dla mężczyzn. Diagnozę spondyloartrozy w grupie z wykluczoną boreliozą otrzymało 55 osób (14,8). Średnia wieku wyniosła 54,3 lat $\pm 12,6$, 51,8 $\pm 13,4$ w subpopulacji kobiet i 55,4 lat $\pm 12,3$ dla mężczyzn. Dodatkowo, u 138 pacjentów zdiagnozowano zarówno boreliozę

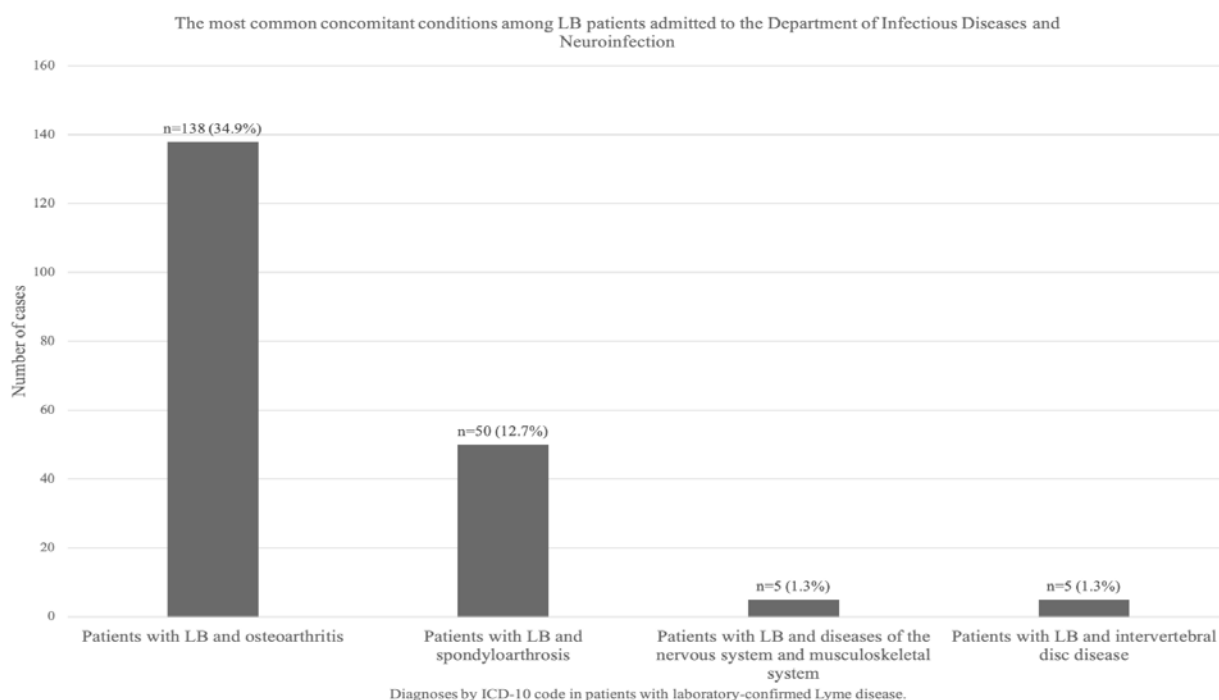


Fig. 3. Most common concomitant conditions in the population of patients with Lyme disease hospitalized in the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections. LB – Lyme disease

Ryc. 3. Najczęstsze schorzenia towarzyszące w populacji pacjentów z boreliozą hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji. LB – choroba z Lyme

DISCUSSION

In our study, we analysed data from patients referred to the clinic for diagnostic verification of suspected Lyme disease, which is a significant problem in medical practice. Although significant advances have been made in diagnosing Lyme disease, it remains challenging, particularly given the numerous non-specific symptoms affecting multiple systems and organs, and the lack of awareness of the classic clinical presentation of Lyme disease, which can make differentiating between disease entities difficult (13). Proper diagnosis is becoming an increasingly important issue, particularly in an era of ageing populations burdened by civilisational diseases and multiple diseases (14). A paper by Lightfoot et al. showed that chronic fatigue, cognitive impairment and myofascial pain are mistakenly associated with Lyme disease, despite also appearing in conditions such as chronic fatigue syndrome and fibromyalgia (15). A reliable clinical diagnosis of Lyme disease is obvious to a non-expert physician only when typical erythema migrans is present (16). The difficulty in diagnosing Lyme disease in the early stages is that only around 20% of patients report being bitten by a tick. Another issue is that Lyme disease is attributed to many non-specific symptoms

jak i chorobę zwyrodnieniową stawów, natomiast u 50 hospitalizowanych pacjentów postawiono równolegle diagnozę boreliozy oraz spondyloartrozy, co przedstawiono na Ryc. 3.

W miesiącach październik-styczeń na przełomie lat 2018-2019 hospitalizowano w Klinice więcej pacjentów z powodu objawów klinicznych skłaniających do podejrzenia boreliozy w porównaniu do pacjentów z ostatecznym potwierdzeniem tej choroby. W badaniu uwzględniony został okres pandemii COVID-19 – w okresie marzec 2020 r. – maj 2021 r. nie hospitalizowano w Klinice pacjentów z podejrzeniem boreliozy w wyniku priorytetyzacji leczenia pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2.

DYSKUSJA

W naszym badaniu przeanalizowaliśmy dane pacjentów kierowanych do Kliniki w celu diagnostycznej weryfikacji podejrzenia boreliozy, stanowiącej istotny problem w praktyce medycznej. Choć w diagnostyce choroby z Lyme poczyniono znaczne postępy, rozpoznanie tej choroby wciąż stanowi wyzwanie, zwłaszcza w kontekście licznych, niespecyficznych objawów z wielu układów i narządów oraz braku znajomości klasycznego obrazu klinicznego boreliozy, które mogą utrudniać różnicowanie jednostek chorobowych (13). Właściwe rozpoznanie staje się coraz istotniejszą kwe-

that are also characteristic of many different disease entities (15).

Hassett et al. demonstrated the prevalence of a clinical picture suggestive of chronic Lyme disease among patients with depression (17). A retrospective study involving 788 patients and published by Steere et al. showed that Lyme disease was confirmed in 23% of subjects, while an alternative diagnosis was made for the remaining 77% (18). By contrast, Reid et al. analysed 209 patients and found that Lyme disease was diagnosed in 21% of subjects, while 79% were diagnosed with other conditions (19). However, sparse or asymptomatic *B. burgdorferi* infection can further complicate diagnosis. According to Sigal et al., in endemic areas, a small but significant percentage of the population may be seropositive despite having no clinical history of *Borrelia* infection. In the absence of characteristic symptoms, Lyme disease should neither be diagnosed nor treated, as non-specific complaints may be due to other causes. Misdiagnosis of the condition can lead to the unwarranted use of antibiotic therapy (20).

Although ELISA/CLIA/MMIA and Western blot tests are essential for a proper diagnosis, many scientific papers suggest that current methods may not be effective enough for a reliable diagnosis. First-stage tests are not highly specific, but they play an important role in serological diagnosis. To reduce the overdiagnosis of Lyme disease, diagnosis does not end at this stage. If the result is positive or inconclusive, a confirmatory Western blot test is performed to determine antibodies to individual antigens. This reduces the number of false positives (21).

Important reasons for overdiagnosis include cross-reactions, which can be triggered by certain bacteria (e.g. *Treponema pallidum* or *Rickettsia* species), viral infections (e.g. the Epstein–Barr virus) or autoimmune diseases (e.g. rheumatoid arthritis). Even after successful treatment, antibodies can remain present in patients for many months or even years. This can cause a positive result in an ELISA test even when the patient no longer has an active infection (22). A study by Webber et al. of a large US health system found that, of 212 positive Western blot test results for Lyme disease, 113 (53.3%) were considered false positives. Even assuming that all participants were exposed to *Borrelia burgdorferi*, over half of the results would still be considered false positives. These patients did not meet the seropositivity criteria, showed asymptomatic infection or nonspecific symptoms, had negative results on further serological testing within 30 days of a positive Western blot test result, or met a combination of these criteria (23).

The study by Quereshi et al. involved evaluating 216 young patients, from the neonatal period to 18

stia, szczególnie w dobie starzejących się społeczeństw obarczonych chorobami cywilizacyjnymi i wielochorobowością (14).

W pracy Lightfoot et al. wykazano, że przewlekłe zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych, czy bóle mięśniowo-stawowe są mylnie kojarzone z chorobą z Lyme, mimo, że pojawiają się w innych jednostkach chorobowych takich jak zespół przewlekłego zmęczenia, czy fibromialgia (15). Wiarygodna diagnoza kliniczna boreliozy jest oczywista dla lekarza niebędącego ekspertem jedynie wtedy, gdy występuje typowy rumień wędrujący (16). Trudności we wczesnym zdiagnozowaniu boreliozy nastręcza fakt, że jedynie około 20% pacjentów zgłasza pokłucie przez kleszcza. Innym problemem jest przypisywanie boreliozie wielu objawów niespecyficznych, czy też charakterystycznych dla wielu różnych jednostek chorobowych (15).

Hasset i wsp. wykazali występowanie obrazu klinicznego sugerującego przewlekłą chorobę z Lyme wśród pacjentów cierpiących na depresję (17). Retrospektywne badanie obejmujące 788 pacjentów, opublikowane przez Steere i wsp., wykazało, że u 23% badanych potwierdzono rozpoznanie boreliozy, podczas gdy u pozostałych 77% ustalono alternatywną diagnozę (18). Z kolei Reid i wsp. przeprowadzili analizę 209 pacjentów, z której wynikało, że boreliozę stwierdzono u 21% badanych, a u 79% zdiagnozowano inne schorzenia (19). Z drugiej strony, skąpoobjawowa lub bezobjawowa infekcja *B. burgdorferi* dodatkowo komplikuje diagnostykę. Według Sigal i wsp. na obszarach endemicznych niewielki, ale istotny odsetek populacji może wykazywać seropozytywność, pomimo braku wywiadu klinicznego wskazującego na przebyte zakażenie *Borrelia*. W przypadku braku charakterystycznych objawów klinicznych nie należy rozpoznawać ani podejmować leczenia boreliozy, ponieważ niespecyficzne dolegliwości mogą wynikać z innych przyczyn. Błędne rozpoznanie schorzenia doprowadzić może do nieuzasadnionego stosowania antybiotykoterapii (20).

Do prawidłowego rozpoznania niezbędne są testy ELISA/CLIA/MMIA oraz Western blot, jednakże wiele prac naukowych sugeruje, że obecne metody mogą także nie być dostatecznie skuteczne do postawienia wiarygodnej diagnozy. W diagnostyce serologicznej ważną rolę odgrywają testy pierwszego etapu, które nie są wysoce specyficzną metodą, dlatego aby ograniczyć nadrozpoznowalność boreliozy diagnostyka nie kończy się na tym etapie. W przypadku, gdy wynik jest dodatni lub nie do końca pewny przeprowadza się test potwierdzający Western blot, który pozwala na oznaczenie przeciwciał przeciwko poszczególnym antygenom. Dzięki temu liczba fałszywie dodatnich wyników jest zredukowana (21).

Ważną przyczyną nadrozpoznowalności są między innymi reakcje krzyżowe, które mogą być spowodowane

years of age, who underwent serological testing for *Borrelia* spp. infection. This included ELISA and Western blot tests. Of these patients, 68 (31%) were diagnosed with active Lyme disease, most commonly presenting as arthritis, facial nerve palsy, aseptic meningitis or erythema migrans. Thirty-nine patients (18%) showed the presence of antibodies, indicating a history of infection. Patients were referred to the medical centre due to acute clinical symptoms or prolonged school difficulties, which were attributed to a previous infection. At the time of referral, 77% of patients were already undergoing treatment. In contrast, 109 patients (50%) had neither active nor past Lyme disease. Despite the lack of a serological basis, 79% of this group were also undergoing antibiotic therapy at the time of referral.

The skilful use of serological diagnosis in conjunction with a clinical evaluation of the patient remains crucial. As the clinical manifestations of the disease can be atypical or uncommon, and molecular diagnostics are not fully specific or sensitive, there is a risk of overlooking and failing to treat early Lyme disease. This may result in the development of chronic Lyme disease due to lack of treatment in the early stages (25). However, misinterpreting serological and molecular diagnostic results, or conducting an inadequate clinical evaluation, can lead to Lyme disease being suspected and antibiotic treatment being prescribed to patients who do not require it (23,26). Numerous articles have highlighted the increasing issue of overdiagnosis and over-treatment of Lyme disease (18,19,27). The overuse of antibiotic treatment has been observed in 45% – 75% of patients prior to a confirmed Lyme disease diagnosis (18,19). Misdiagnosis can also lead to a reduced response to antibiotic treatment (18). Furthermore, some studies indicate that overuse of antibiotics can lead to increased antibiotic resistance in *B. burgdorferi* spirochetes (28,29). Studies also show that antibiotic therapy for Lyme disease does not demonstrate therapeutic success when administered more than six months after diagnosis and past treatment (30). Some patients have reported continuing to experience symptoms of Lyme disease even after receiving appropriate antibiotic treatment. This phenomenon is referred to as post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) and is characterized by persistent fatigue, musculoskeletal pain, and/or cognitive impairment that persist for at least six months (consistently or recurrently) after antibiotic therapy (31). Nevertheless, evidence supports the efficacy and safety of drugs used to treat Lyme disease (32).

Our study demonstrates that a wide spectrum of diseases occur in patients suspected of having Lyme disease. These include numerous rheumatological

wane obecnością niektórych bakterii (np. *Treponema pallidum*, *Rickettsia* spp.), infekcjami wirusowymi (np. wirus Epstein-Barr), czy chorobami autoimmunologicznymi (np. reumatoidalne zapalenie stawów). U pacjentów, nawet po skutecznym leczeniu, przeciwciała mogą być obecne przez wiele miesięcy, a nawet lat. To powoduje, że test ELISA może być pozytywny, mimo że pacjent nie ma już aktywnego zakażenia (22). Badania uzyskane w dużym amerykańskim systemie opieki zdrowotnej na czele z Webber i wsp. wykazały, że spośród 212 pozytywnych wyników testu Western blot w kierunku boreliozy, 113 (53,3%) uznano za fałszywie dodatnie. Nawet przy założeniu, że wszyscy uczestnicy byli rzeczywiście narażeni na *Borrelia burgdorferi*, ponad połowa wyników byłaby nadal uznana za fałszywie dodatnie. Pacjenci ci nie spełniali kryteriów seropozytywności, wykazywali zakażenie bezobjawowe lub z nieswoistymi objawami, uzyskali negatywne wyniki w dalszych badaniach serologicznych w ciągu 30 dni od pozytywnego wyniku testu Western blot, bądź spełniali kombinację tych kryteriów (23).

W badaniu Quereshi i wsp. oceniono 216 młodych pacjentów w wieku od okresu noworodkowego do 18 lat, u których wykonano badania serologiczne w kierunku zakażenia *Borrelia* spp., obejmujące testy ELISA oraz Western blot. Spośród tej grupy, u 68 pacjentów (31%) rozpoznano aktywną boreliozę – najczęściej w postaci zapalenia stawów, porażenia nerwu twarzowego, aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub rumienia wędrującego. 39 pacjentów (18%) wykazywało obecność przeciwciał wskazującą na przebyte zakażenie. Chorzy byli kierowani do placówki medycznej z powodu ostrych objawów klinicznych lub długotrwałych trudności szkolnych, które przypisywano wcześniejszej infekcji u tych dzieci. W chwili skierowania aż 77% z nich znajdowało się już w trakcie leczenia. Natomiast u 109 pacjentów (50%) nie stwierdzono ani aktywnej, ani przebytej boreliozy. Mimo braku podstaw serologicznych, 79% z tej grupy również było w trakcie antybiotykoterapii w momencie skierowania na konsultację (24).

Kluczowe pozostaje umiejętne wykorzystanie diagnostyki serologicznej w połączeniu z oceną kliniczną pacjenta. Ponieważ objawy kliniczne tej choroby mogą być niecharakterystyczne, nietypowe, rzadziej spotykane, diagnostyka molekularna nie jest w pełni specyficzna i czuła, istnieje możliwość przeoczenia i nieleczenia wczesnej boreliozy. Skutkuje to możliwością rozwinięcia się choroby z Lyme z przewlekłą manifestacją w wyniku braku leczenia na jej początkowym etapie (25).

Z drugiej strony, nieprawidłowa interpretacja wyników diagnostyki serologicznej i molekularnej oraz niewłaściwa ocena kliniczna może skutkować wysunięciem podejrzenia boreliozy oraz zleceniem pacjen-

and musculoskeletal diseases, such as osteoarthritis, scoliosis, arthritis and arthrosis, as well as neurological diseases. The symptoms of these diseases may be confused with the clinical forms of Lyme disease (33). In nearly half of the analysed group, the initial Lyme disease diagnosis was abandoned.

Studies from the United States dating back to the 1990s have highlighted the diagnostic challenges associated with Lyme disease (18,34). Therefore, patients in many parts of the world may experience different scenarios: some doctors may treat them excessively, while others may fail to diagnose them. As early as 2016, Czupryna et al. published a paper highlighting the problem of overdiagnosis and misdiagnosis of Lyme disease in Poland, suggesting the need for more thorough case verification. Thus, the importance of a comprehensive diagnostic approach to avoid both overinterpreting symptoms and overlooking the disease in those actually affected by it was clearly indicated (35).

A study conducted on a smaller population (it included patients hospitalized within 1 year) showed that only about 10% of patients with suspected Lyme disease actually have the disease. Unfortunately, since then, despite greater awareness of the issue, no significant changes in diagnostic and therapeutic approaches have been observed. Our current study indicates that only about 4% of patients had their initial diagnosis of Lyme disease confirmed, while 48% had an inconclusive diagnosis. It should be emphasized that the Department of Infectious Diseases and Neuroinfection at the Medical University of Białystok has many years of experience in the diagnosis of tick-borne diseases. This illustrates the scale of the problem and the difficulty of unequivocally verifying cases suspected of Lyme disease.

Undoubtedly, further development of diagnostic methods for Lyme disease is necessary to eliminate false-positive cases.

Limitations. Our study has several important limitations. Firstly, retrospective observational analyses carry the risk of errors such as selection bias. As a single-centre study conducted in an academic hospital, where more complicated cases of illness are referred, it should be noted that the results may not be fully representative of the general population or other medical facilities. Furthermore, the study did not verify the accuracy of patients' self-reported health status information where data was missing from medical records. The lack of follow-up may have affected the conclusions obtained. Additionally, it should be noted that the majority of patients with erythema migrans (which does not require specialized diagnosis) are treated in outpatient clinics or by primary care physicians (PCPs). It should also

towi kuracji antybiotykowej w sytuacji, która takiego leczenia nie wymaga (23,26). Wiele artykułów zwraca uwagę na rosnący problem nadmiernego rozpoznawania i leczenia choroby z Lyme (18,19,27). Nadużycie kuracji antybiotykowej zaobserwowano nawet u 45 – 75% pacjentów przed potwierdzonym rozpoznaniem boreliozy (18,19). Błędna diagnoza również przyczynia się do obniżonej odpowiedzi organizmu na leczenie antybiotykami (18). Niektóre badania wskazują dodatkowo na fakt, że nadmierne stosowanie antybiotyków może prowadzić do wzmocnienia oporności krętków *B. burgdorferi* na antybiotyki (28,29). Badania pokazują również, że terapia antybiotykowa boreliozy z objawami powyżej 6 miesięcy od diagnozy i przebytego leczenia nie wykazuje sukcesu terapeutycznego (30). Istnieją doniesienia, że nawet po zastosowaniu odpowiedniego leczenia antybiotykowego, u części pacjentów nadal występowały objawy boreliozy. Zjawisko to określane jest jako zespół po leczeniu boreliozy (PTLDS), który charakteryzuje się uporczywym zmęczeniem, bólem mięśniowo-szkieletowym lub trudnościami poznawczymi utrzymującymi się przez co najmniej 6 miesięcy (stałe lub nawracająco) po zakończeniu terapii antybiotykowej (31). Jednakże, istnieją dowody na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych leków w terapii choroby z Lyme (32).

Nasze badanie wykazuje istnienie szerokiego spektrum chorób występujących w populacji pacjentów z podejrzeniem boreliozy, w tym liczne choroby reumatologiczne i układu mięśniowo-szkieletowego (np. choroby zwyrodnieniowe stawów, skolioza, zapalenie stawów, artroza) czy neurologiczne, których objawy mogą być mylone z klinicznymi postaciami choroby z Lyme (33). U prawie połowy z analizowanej grupy chorych porzucono wstępną diagnozę boreliozy.

Badania ze Stanów Zjednoczonych już w latach 90. XX wieku wskazywały, jak dużym wyzwaniem diagnostycznym jest właściwe rozpoznanie boreliozy (18,34). Dlatego też pacjenci w wielu rejonach świata mogą spotkać się z różnymi scenariuszami – z jednej strony mogą być leczeni zbyt intensywnie przez jednych lekarzy, a z drugiej pozostać niezdiagnozowanymi przez innych. Już w 2016 roku w pracy Czupryny i wsp. zwrócono uwagę na problem nadmiernej rozpoznawalności i diagnostyki choroby z Lyme w Polsce, sugerując konieczność dokładniejszej weryfikacji przypadków. Tym samym wyraźnie wskazano na potrzebę kompleksowego podejścia diagnostycznego, które pozwoli uniknąć zarówno nadinterpretacji objawów, jak i przeoczenia choroby u osób rzeczywiście nią dotkniętych (35). Badanie przeprowadzone na mniejszej populacji (obejmowało chorych hospitalizowanych w ciągu 1 roku) wykazało, że jedynie ok 10% chorych z podejrzeniem boreliozy rzeczywiście cierpi na tę chorobę. Niestety od tego czasu, pomimo większej świadomości w tym

be noted that the study was conducted during the period of the SARS-CoV-2 pandemic, when there were restrictions on the hospitalization of patients other than those infected with the virus for three years, which could have affected the results.

CONCLUSIONS

Many diseases can present with symptoms similar to those of Lyme disease, which can affect multiple organs and systems. This necessitates a diagnosis from various medical disciplines, such as rheumatology, neurology, cardiology, dermatology and orthopaedics. In our study, 45.3% of patients hospitalized in the Department of Infectious Diseases and Neuroinfection for the diagnosis and treatment of Lyme disease had an initial evaluation of clinical signs that did not confirm the diagnosis. Particular attention must be given to the large group of patients who did not meet the clinicoserological criteria but nevertheless received empirical antibiotic therapy, as this group could significantly distort the overall incidence assessment. It is essential to properly link serological diagnosis with the patient's clinical presentation. Detection of the disease is often complicated due to the lack of Lyme disease-specific symptoms. Symptoms of early Lyme disease, such as myofascial pain, can manifest as many different conditions and can therefore divert the diagnosis.

REFERENCES

1. Higgs S, Brissette CA. An Overview of Lyme Disease in Europe. *Vector-Borne and Zoonotic Dis.* 2023 Apr 1;23(4):137–8.
2. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021 Aug;27(8):2017–24.
3. Murison K, Wilson CH, Clow KM, Gasmi S, Hatchette TF, Bourgeois AC, et al. Epidemiology and clinical manifestations of reported Lyme disease cases: Data from the Canadian Lyme disease enhanced surveillance system. Sambri V, editor. *PLoS ONE.* 2023 Dec 15;18(12):e0295909.
4. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;333–84.
5. Zbrzeźniak J, Paradowska-Stankiewicz I. Lyme disease in Poland in 2021. *Przegl Epidemiol.* 2024 Feb 2;77(3):381–6.
6. Petrulionienė A, Radžišauskienė D, Ambrozaitis A, Čaplinkas S, Paulauskas A, Venalis A. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone. *Medicina.* 2020 Mar 5;56(3):115.

zakresie, nie zaobserwowano istotnych zmian w podejściu diagnostycznym i terapeutycznym. Nasze obecne badanie wskazuje, że jedynie u ok 4% pacjentów potwierdziła się wstępna diagnoza boreliozy, zaś u 48% diagnoza była niejednoznaczna. Podkreślić należy, że Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku ma wieloletnie doświadczenie w zakresie diagnostyki chorób przenoszonych przez kleszcze. Obrazuje to skalę problemu i trudności jakim jest jednoznaczna weryfikacja przypadków podejrzanych o boreliozę.

Niewątpliwie konieczny jest dalszy rozwój metod diagnostycznych boreliozy, który pozwoli eliminować przypadki fałszywie dodatnie.

Ograniczenia. Nasze badanie ma kilka istotnych ograniczeń. Po pierwsze, charakter retrospektywnej analizy obserwacyjnej wiąże się z ryzykiem błędów, takich jak błąd selekcji. Należy dodać, że jako badanie jednośrodkowe przeprowadzone w akademickim szpitalu, dokąd kierowane są potencjalnie bardziej skomplikowane przypadki zachorowań, wyniki mogą nie być w pełni reprezentatywne dla ogólnej populacji lub innych placówek medycznych. W badaniu nie weryfikowano poprawności samodzielnie zgłaszanych przez pacjentów informacji dotyczących ich stanu zdrowia w sytuacjach, gdy brakowało danych w dokumentacji medycznej. Brak przeprowadzonej dalszej obserwacji tj. follow-up, mogła wpłynąć na uzyskane wnioski. Dodatkowo należy uwzględnić fakt, że większość chorych z rumieniem wędrującym (nie wymagającym specjalistycznej diagnostyki) jest leczona w Poradni lub w POZ. Należy mieć na uwadze również fakt, że równocześnie z przeprowadzonym badaniem trwał okres pandemii COVID-19, podczas której przez 3 lata były ograniczenia w hospitalizacji pacjentów innych niż zakażonych wirusem SARS-CoV-2, co mogło wpłynąć na wyniki.

WNIOSKI

Wiele chorób może przypominać objawy choroby z Lyme, która może zajmować wiele układów i narządów, co wymaga diagnostyki z różnych dziedzin medycyny tj. reumatologii, neurologii, kardiologii, dermatologii czy ortopedii. W naszym badaniu, wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji celem diagnostyki i leczenia boreliozy, u 45,3% nie potwierdzono wstępnej oceny objawów klinicznych skłaniających ku rozpoznaniu tej choroby. Szczególnej uwagi wymaga duża grupa pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów kliniczno-serologicznych, u których mimo to zastosowano antybiotykoterapię empiryczną – grupa ta może istotnie zaburzać ogólną ocenę zapadalności. Zasadnicze znaczenie ma właściwe powiązanie diagnostyki serologicznej z obrazem klinicznym pacjenta. Wykrycie choroby jest bardzo

7. Piotrowski M, Rymaszewska A. The Impact of a Pandemic COVID-19 on the Incidence of Borreliosis in Poland. *Acta Parasit.* 2022 Jun;67(2):1007–9.
8. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2022 r. Biuletyn Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego i Głównego Inspektoratu Sanitarnego. Warszawa, 2023. [cited 2024 Nov 23]. Available from: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf
9. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2023 roku. Biuletyn Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego i Głównego Inspektoratu Sanitarnego. Warszawa, 2024. [cited 2024 Nov 23]. Available from: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/Ch_2023.pdf
10. Bobe JR, Jutras BL, Horn EJ, Embers ME, Bailey A, Moritz RL, et al. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges. *Front Med.* 2021 Aug 18;8:666554.
11. Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Czupryna P, Garlicki A, Jaroszewicz J, Marczyńska M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Lyme Borreliosis of the Polish Society of Epidemiologists and Infectious Disease Physicians. *Przegl Epidemiol.* 2024 Feb 2;77(3):261–78.
12. Smoleńska Z, Matyjasek A, Zdrojewski Z. Borelioza — najnowsze rekomendacje w diagnostyce i leczeniu. *Rheumatology Forum.* 2016;2(2):58–64.
13. Sigal LH. Toward a more complete appreciation of the clinical spectrum of *Borrelia burgdorferi* infection: early lyme disease without erythema migrans. *Am J Med.* 2003 Jan;114(1):74–5.
14. Van Hout MC. The Controversies, Challenges and Complexities of Lyme Disease: A Narrative Review. *J Pharm Pharm Sci.* 2018 Nov 21;21:429–36.
15. Lightfoot RW. Empirical Parenteral Antibiotic Treatment of Patients with Fibromyalgia and Fatigue and a Positive Serologic Result for Lyme Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 1993 Sep 15;119(6):503.
16. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2003 Nov;362(9396):1639–47.
17. Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. Psychiatric Comorbidity and Other Psychological Factors in Patients with “Chronic Lyme Disease.” *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):843–50.
18. Steere AC. The Overdiagnosis of Lyme Disease. *JAMA.* 1993 Apr 14;269(14):1812.
- często zawile ze względu na brak swoistych dla choroby z Lyme objawów. Objawy wczesnej boreliozy, takie jak bóle mięśniowo-stawowe, mogą być manifestacją wielu różnych schorzeń i dlatego istnieje możliwość skierowania diagnozy na inne tory.
19. Reid MC. The Consequences of Overdiagnosis and Overtreatment of Lyme Disease: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 1998 Mar 1;128(5):354.
20. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *The Am J Med.* 1990 Jun;88(6):577–81.
21. Grąźlewska W, Holec-Gąsior L. Recombinant Antigens In Serological Diagnosis Of Lyme Borreliosis. *Postępy Mikrobiologii—Advancements of Microbiology.* 2019 Jan 1;58(4):399–413.
22. Zajkowska JM, Dunaj J. Lyme borreliosis. Challenges and difficulties of laboratory diagnosis. *Forum Zakażeń.* 2013 Oct 21;4(4):241–9.
23. Webber BJ, Burganowski RP, Colton L, Escobar JD, Pathak SR, Gambino-Shirley KJ. Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Oct;25(10):1233–8.
24. Qureshi MZ, New D, Zulqarni NJ, Nachman S. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Jan;21(1):12.
25. Aucott J, Morrison C, Munoz B, Rowe PC, Schwarzwald A, West SK. Diagnostic challenges of early Lyme disease: Lessons from a community case series. *BMC Infect Dis.* 2009 Dec;9(1):79.
26. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with Single-Dose Doxycycline for the Prevention of Lyme Disease after an *Ixodes scapularis* Tick Bite. *N Engl J Med.* 2001 Jul 12;345(2):79–84.
27. Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic Approach in Patients With Presumed Lyme Borreliosis Leads to Less Than 10% of Confirmation and More Than 80% of Antibiotic Failures. *Clin Infect Dis.* 2019 May 30;68(12):2060–6.
28. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: What we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr.* 2006 Nov;118(21–22):659–68.
29. Smith AJ, Oertle J, Prato D. Chronic Lyme Disease: Persistent Clinical Symptoms Related to Immune Evasion, Antibiotic Resistance and Various Defense Mechanisms of *Borrelia burgdorferi*. *OJMM.* 2014;04(04):252–60.
30. Auwaerter PG. Point: Antibiotic Therapy Is Not the Answer for Patients with Persisting Symptoms Attributable to Lyme Disease. *Clin Infect Dis.* 2007 Jul 15;45(2):143–8.

31. Geebelen L, Lernout T, Devleeschauwer B, Kabamba-Mukadi B, Saegeman V, Belkhir L, et al. Non-specific symptoms and post-treatment Lyme disease syndrome in patients with Lyme borreliosis: a prospective cohort study in Belgium (2016–2020). *BMC Infect Dis.* 2022 Sep 28;22(1):756.
32. Torbahn G, Hofmann H, Rücker G, Bischoff K, Freitag MH, Dersch R, et al. Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018 Nov 1;154(11):1292.
33. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Jan;17(1):69–79.
34. Sigal LH. The Lyme Disease Controversy: Social and Financial Costs of Misdiagnosis and Mismanagement. *Arch Intern Med.* 1996 Jul 22;156(14):1493.
35. Czupryna P, Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Garkowski A, Gościk J, Siemieniako A, et al. Lyme disease in Poland – A serious problem? *Adv Med Sci.* 2016 Mar;61(1):96–100.
- Received:** 15.04.2025
Accepted for publication: 21.08.2025
Otrzymano: 15.04.2025 r.
Zaakceptowano do druku: 21.08.2025 r.
- Address for correspondence:**
Adres do korespondencji:
Małgorzata Kazberuk
Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób
Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
email: 38710@student.umb.edu.pl